Lane Medical Library

Der Zusammenhang des Gehirns mit dem Diabetes Mellitus

1935

unter besonderer Berücksichtigung der dabei beobachteten Gehirnveränderungen.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexanders-Universität Erlangen

Vorgelegt von

Konrad Kordowich

aus Würzburg.

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Oktober 1935.

Erlangen 1936.

Buchdruckerei Karl Döres, Erlangen, Jägerstraße 3.

936/406

Dekan: Geh. Rat Prof. Dr. Jamin.
Referent: Priv. Doz. Dr. Bodechtel.

Meinen lieben Eltern

Beim Diabetes mellitus ist ohne Zweifel das Coma diabeticum der auffallendste Symptomenkomplex, der schon in früherer Zeit, als die Aetiologie der Zuckerharnruhr noch vollkommen im Dunkeln lag bei den Aerzten den tiefsten Eindruck hinterließ. Die cerebralen Symptome desselben lenkten daher die Aufmerksamkeit der Forscher auf das Gehirn selbst hin und man suchte seine Erscheinungen auf cerebrale Läsionen zu beziehen. Die mit starker Benommenheit einhergehenden delirösen Zustände, die häufig beim Coma auftretenden Störungen in der Pupillenreaktion, das häufige Vorkommen von Reflexanomalien und nicht zuletzt die auf eine Störung des Atemzentrums hindeutende „Kußmaul'sche Atmung", lassen uns diese eingeschlagene Forschungsrichtung berechtigt erscheinen. Allerdings war man von vornherein der Meinung, daß in Analogie zum urämischen Koma das Wesen des diabetischen Komas in einer Art Selbstvergiftung des Körpers zu suchen sei, bei welcher das Gehirn als besonders empfindliches Organ zunächst die auffallendsten Störungen bietet. An eine primäre Genese der Zuckerharnruhr dachte man dabei weniger. Erst als Claude Bernard im Jahre 1855 den sogenannten Zuckerstich entdeckte, war man geneigt, die primäre Ursache des Diabetes als cerebral anzunehmen, wozu rein klinisch die bekannte Tatsache der Bedeutung psychischer Einflüsse auf die vermehrte Zuckerausscheidung beim Diabeticer eine scheinbare Berechtigung gab. Claude Bernard fand, daß bei höher stehenden Tieren wie Hunden, Katzen, Kaninchen usw. durch traumatische Läsionen, die den Boden des IV. Ventrikels betrafen eine Glykosurie auftrat. Nach Naunyn's Ansicht wird diese Glykosurie beim Claude Bernard'schen Zuckerstich aber nur durch eine Steigerung des Blutzuckerspiegels verursacht; in der Literatur sind Höchstwerte bis zu 0,7 g% angegeben. Kühne und Schiff stellten die gleichen Versuche bei Fröschen an und auch dort konnten sie eine Glykosurie beobachten. Ebenso gelang es Bernhardt durch die gleiche Läsion bei Tauben Glykosurie zu erzeugen, während damals der Versuch bei Hühnern mißlang. Diese cerebral

bedingte Glykosurie unterscheidet sich aber vom Diabetes mellitus dadurch, daß sie nachdem sie sehr rasch einsetzt auch wieder sehr rasch verschwindet. Sie dauert meistens einige Stunden, höchstens wenige Tage. Claude Bernard bezeichnet die Stelle am Boden des IV. Ventrikels als Zuckerzentrum. Ursprünglich glaubte er, daß von der Zuckerstelle über den Vagus Impulse zur Leber verlaufen und zur Ausschüttung von Zucker aus dem dort deponierten Glykogen führen.

Die Entdeckung des Zuckerstiches durch Claude Bernard, bedeutete für die damaligen Anschauungen über das Wesen der Zuckerkrankheit einen förmlich revolutionären Umschwung. Waren auch, wie oben schon bemerkt gewisse Hinweise vorhanden, die von kritischen Forschern gegen die Hypothese der cerebralen Genese des Diabetes verwendet wurden (z. B. die schon oben erwähnte Tatsache, daß nach der Piqûre die Glykosurie und Hyperglykaemie eine nur vorübergehende ist), so gab es doch immer wieder Stimmen, die selbst nach der Entdeckung des eigentlichen Pankreasdiabetes durch das Tierexperiment durch von Mehring und Minkowski für eine cerebrale Entstehung der Zuckerharnruhr die Lanze brachen. Allerdings sind diese Forscher immer zu sehr nur von dem einen Symptom, nämlich dem der Zuckerausscheidung ausgegangen und haben den eigentlichen Symptomenkomplex, der diese Stoffwechselkrankheit ausmacht mehr oder minder vernachlässigt. So kam es, daß man die Glykosurie nach Hirntraumen in Anlehnung an den Zuckerstich und die diesen charakterisierende Glykosurie irrtümlicherweise als wesensverwandt mit der eigentlichen Zuckerharnruhr annahm und auch darin einen Beweis für die cerebrale Entstehung dieser Stoffwechselkrankheit erblickte. Aehnlich ging es mit sogenannten psychischen Traumen (Kummer, Sorge, übermäßige Erregung usw.), nach welchen ja gelegentlich ein Diabetes auftreten soll. Schon Frerichs berichtet von einem Mann der früher angeblich vollkommen gesund war und nach einer starken psychischen Erregung diabetisch wurde. Aehnliche Fälle sind von Teschemacher, Flesch usw. beschrieben worden. Auch traumatische Neurosen sollten gelegentlich bei der Entstehung der Zuckerharnruhr eine große Rolle spielen. So wird z. B. von Ascher bei einem 40 jährigen Patienten ein Diabetes beschrieben, der durch Sturz auf einen Steinhaufen, ohne daß sich dabei der Patient aber eine Verletzung zuzog ausgelöst worden sei. Desgleichen berichtet er von einem 12 jährigen Knaben, der nach starken Hautverbrennungen an Brust und an sämtlichen Extremitäten Diabetes bekam. Allerdings wurde erst drei Monate nach dem Unfall Zucker im Urin festgestellt. Früher bemerkte man aber schon an intakter Haut am Rücken starke Geschwürsbildung, die

man auf trophische Störungen durch Diabetes mellitus bedingt beziehen konnte, sodaß dieser Fall wohl nicht als Argument angeführt werden darf.

Um noch einmal auf die Frage des sogenannten cerebralen traumatischen Diabetes zurückzukommen, so berichtet Claude Bernard 1855 von einem Patienten, der nach einem Gehirntrauma einen Diabetes bekam. Nach einer schweren Gehirnverletzung, entstanden durch kräftigen Schlag auf den Kopf, trat eine Glykosurie auf, die nach Heilung der Kopfwunde aber allmählich wieder verschwand. Higgnis und Ogden konnten in 9,3% aller Fälle von Gehirntraumen Glykosurie bezw. Diabetes beobachten. Bei den zur Sektion kommenden Fällen sah man meist subdurale Blutungen, deren Sitz aber vollkommen uncharacteristisch war. Leudet war wohl 1857 der Erste, der nach einer Apoplexia sanguinea cerebri eine Glykosurie auftreten sah. Auch Frerichs und Olivier konnten in der Literatur von ähnlichen Fällen berichten. Nach Olivier erscheint der Zucker im Urin nicht früher als etwa zwei Stunden nach dem Apoplex und kurz vor dem Tode sahen ihn die meisten Forscher wieder verschwinden. Die Glykosurie hatte auch nie konstante Werte, so sind in der Literatur die verschiedensten Höchstwerte angegeben. Daneben konnte auch noch oft Albuminurie beobachtet werden. Bei der Sektion fand man bei diesen Fällen meist in den beiden Großhirnhemisphären sitzende Blutungen. Manchmal saßen die Blutungsherde intrameningeal und den von einigen Forschern in der Pons gefundenen Blutungen wurde ein besonderes Augenmerk geschenkt. (Olivier, Frerichs u. a.).

Aehnlich wurden Erkrankungen des Rückenmarkes und besonders der Medulla oblongata für das Auftreten eines Diabetes verantwortlich gemacht; in dieser Beziehung wurden besonders Fälle von multipler Sclerose und Tabes dorsalis von einer Reihe von Autoren veröffentlicht. Meist nahmen sie an, daß, sowohl die degenerativen Herde bei Tabes dorsalis, als auch die sclerotischen Bezirke im verlängerten Mark bei multipler Sclerose auf das dort „lokalisierte" Zuckerzentrum eingewirkt und so zur Glykosurie Anlaß gegeben hatten. Richadière, Weichselbaum, u. a. berichten teils von einer vorübergehenden Glykosurie, teils beobachteten sie aber bei multipler Sclerose auch echten Diabetes. Im Laufe der Zeit wurden aber solche Veröffentlichungen immer spärlicher und 1905 konnte ich die letzte Veröffentlichung dieser Art von Rose finden, der einen Fall von multipler Sclerose kombiniert mit Diabetes beobachtete und die bei der Sektion gefundenen sclerotischen Herde in der Medulla oblongate und zum Teil in der Pons als Ursache des dabei aufgetretenen Diabetes auffaßte u.

annahm, daß diese Herde irgend einen Einfluß auf das dort lokalisierte Zuckerzentrum ausgeübt hätten. Bei der Tabes dorsalis liegen die Verhältnisse ähnlich. Dort muß man bis zum Jahre 1900 zurückgehen, um auf die letzten Veröffentlichungen dieser Art zu gelangen. In diesem Jahr berichtet Croner noch von 3 Tabesfällen, bei denen durch das Uebergreifen der „Tabes" auf das Zuckerzentrum ein Diabetes zur Entwicklung kam. Nach dem Stand unserer Forschungen kann man heute mit Bestimmtheit sagen, daß es sich bei den in den früheren Jahren veröffentlichten Fällen von Tabes kombiniert mit einem Diabetes mellitus entweder um eine zufällige Komplikation handelte d. h. ein Diabeticer hatte eben früher einmal eine Lues durchgemacht und dann eine Tabes bekommen oder es handelte sich bei den tabesähnlichen Rückenmarkserscheinungen nicht um eine echte Tabes, sondern um eine Pseudotabes diabetica peripherica oder aber um einen Diabetes, der kombiniert war mit einer sogenannten funiculären Spinalerkrankung. Das Krankheitsbild der Pseudotabes wurde zuerst von Fischer und Leyden beschrieben. Zunächst ist es auffallend, daß nach der Entdeckung der Wassermann'schen Reaktion im Jahre 1906 in der Literatur nie mehr Fälle von Tabes veröffentlicht wurden, bei denen durch „Uebergreifen auf das Zuckerzentrum" sich ein Diabetes entwickelt hätte. In früheren Jahren, aber noch vor der Ausarbeitung der Wassermann'schen Reaktion, in denen wenigstens eine Anzahl von Autoren schon erkannt hatten, daß bei Diabetes Veränderungen, die im peripheren Nerven und auch zum geringen Teil im Rückenmark lokalisiert sind, auftreten können, die im klinischen Bild und in ihrem Krankheitsverlauf der spätluetischen Erkrankung, nämlich der Tabes dorsalis fast in allen Dingen gleichen konnten, wurde schon auf die großen differentialdiagnostischen Schwierigkeiten hingewiesen. Damals galt die prompte Pupillenreaktion bei der diabetischen Pseudotabes als einziges differentialdiagnostisches Merkmal (Gruber, Leyden u. a.), wenn auch zu jener Zeit schon einige Fälle von einwandfreier Pseudotabes beschrieben werden konnten, bei denen Störungen in der Pupillenreaktion festzustellen waren. Diese Störung ging aber in allen Fällen nach strenger Diabetestherapie zur Norm zurück. (Grube) Zur damaligen Zeit wurden auch alle übrigen Veränderungen des Rückenmarkes, die sich im klinischen Bild durch irgendwelche Drucksymptome im Sinne eines Kompressionssyndroms kennzeichneten, also auch imstande waren durch Druck das „Zuckerzentrum zu reizen" mit der Genese der Zuckerharnruhr in eine Linie gestellt. Dabei spielten besonders Tumoren und Cysten, die teils durch Druck von außen, teils von innen auf das Zuckerzentrum einen Diabetes haben auslösen sollen die allergrößte Rolle. (Smith u. a.) Solche

Veröffentlichungen sind in der Literatur in ungezählter Anzahl vorhanden.

Wie ich schon anführte, glaubte Claude Bernard, daß die Wirkung seines Zuckerstiches direkt über den Vagus zur Leber verläuft und daß es dadurch zur Hyperglykaemie bezw. Glykosurie komme. Eine Reihe von Autoren (Lichtwitz, Trendelenburg, Blum u. a.) nehmen dagegen an, daß es durch die Läsion im Bernard'schen Zuckerzentrum in der Medulla oblongata zu einer Splanchnicusreizung und folgender Adrenalinausschüttung komme, die dann erst zu einer vermehrten Ausschwemmung von Zucker aus dem in der Leber deponierten Glykogen Anlaß gebe. Blum konnte z. B. durch Injektion von Nebennierenextract in die Blutbahn die gleiche Reaktion, d. h. die gleiche Glykosurie erzeugen, wie damals Claude Bernard bei seinem Zuckerstich. Im Gegensatz dazu glaubt Leschke, daß beim Zuckerstich eine verminderte Sekretion des Pankreas die Folge sei. In den folgenden Jahren konnte aber durch ausgedehnte Tierexperimente nachgewiesen werden, daß durch verschiedene Eingriffe am Zentralnervensystem eine Hyperglykaemie bezw. Glykosurie ausgelöst werden kann. Man kann z. B. durch Enthirnung, durch Liquordrucksteigerung, durch Druck auf die Medulla oblongata eine vorübergehende Glykosurie erzeugen. (Tychowski, Leschke, Olmsted, Bazett u. a.) Auch konnten bei secundären Veränderungen in den Ventrikelgegenden, entstanden durch entzündliche Reaktion des Gehirns auf irgend einen Infect des öfteren Glykosurie beobachtet werden. So sahen z. B. 1919 De Massary und Tockmann in den Veränderungen der Ventrikelgegenden, die nach einer Cerebrospinalmeningitis entstanden sind, die eigentliche Ursache dieser Glykosurie. Dabei nehmen die Forscher an, daß diese cerebralen Reize ihren Weg über den Splanchnicus nehmen, da nach seiner Durchschneidung die Hyperplykaemie ausbleibt. Den gleichen Effekt sieht man bei der Reizung peripherer Nerven, besonders des Ischiadicus (v. Noorden). Dabei soll der Reiz über Vagus-Subcortes-Sympathicus verlaufen.

Diese Ergebnisse ließen aber doch verschiedene Forscher nicht davon abhalten noch an einer cerebralen Entstehung des Diabetes festzuhalten. Dabei lokalisierten sie die für die Zuckerkrankheit verantwortlich zu machenden Zentren nicht nur in den Hirnstamm, sondern weiter nach oben in das Zwischenhirn und in das Stammgangliengebiet. Vor gar nicht allzu langer Zeit, allerdings noch vor der Entdeckung des Insulins glaubte man immer noch an eine cerebrale Genese des Diabetes. Im Gehirn würden sich in den betreffenden Stellen (Zwischenhirn und Medulla oblongata) Ver-

änderungen manifestieren, die in Analogie zum Zuckerstich auf dem Umweg über den Vagus die Nebennieren einerseits und das Pankreas andrerseits so beeinträchtigen würden, daß die eigentliche Zuckerharnruhr entstünde. Damals stellten Lewy, Dresel und Brugsch folgende Theorie auf. Die für die Zuckerregulation in Frage kommenden Zentren verlegen sie teils in die Medulla oblongata, teils in das Zwischenhirn und zwar verlegen sie in den dorsalen Vaguskern das Hyperglykaemiezentrum, während sie für die Hypoglykaemie eine etwas weiter kranial gelegene Ganglienzellgruppe annehmen. Diese beiden Zentren unterliegen dem vegetativen Nervensystem und werden vom Sympathicus bezw. Parasympathicus gesteuert. Dresel schreibt wörtlich weiter: „Somit liegen im dorsalen Vaguskern sympathische und parasympathische Ursprungszellen, deren Reizung einen antagonistischen Effekt auslösen." Eine große Rolle in der Entstehung des Diabetes soll auch eine Zellgruppe in der Wandung des III. Ventrikels spielen, der nach Lewy als Nucleus paraventricularis bezeichnet wird. Sie nehmen an, daß dieser Kern für die Aufrechterhaltung des Blutzuckerniveaus, also für die relative Höhe des Blutzuckerspiegels verantwortlich zu machen ist. Der Globus pallidus dagegen soll die Einregulierung des Blutzuckers besorgen, also für den absoluten Wert verantwortlich zu machen sein. Sie lehnen zwar den pankreatogen bedingten Diabetes nicht ab, denn sie erkennen die Unterfunktion der Langerhans'schen Inseln vollkommen an, sie glauben aber doch, daß durch eine dauernde Hyperglykaemie, die sie durch irgendwelche Läsionen im Globus pallidus und seinen Unterzentren entstanden denken, eine vorübergehende Ueberfunktion der Langerhans'schen Inseln eintreten kann, der dann aber nach einiger Zeit, infolge der dauernden Ueberbeanspruchung eine secundäre Atrophie folgt. Diese Atrophie führt dann erst zum pankreatogen bedingten Diabetes. Die durch psychische Insulte ausgelösten Diabetesfälle, glaubten sie dadurch erklären zu können, daß sie annahmen, daß irgendwelche Impulse von der Großhirnrinde zum Globus pallidus gelangen und auf dem oben beschriebenen Weg zum Diabetes führen. Den Beweis ihrer Theorie glaubten sie durch die Sektionsbefunde von vier am Coma diabeticum verstorbenen Patienten erbringen zu können. Die Sektion ergab folgendes Bild. In sämtlichen 4 Fällen konnten sie Veränderungen degenerativer Art im Globus pallidus feststellen, während sie am dorsalen Vaguskern in der Medulla oblongata nur in zwei Fällen Veränderungen der gleichen Art beobachten konnten. Dagegen war der Nucleus paraventricularis bei sämtliche Untersuchungen intakt. Nach ihren Anschauungen sind aber die gefundenen cerebralen Veränderungen im Globus pallidus für den Diabetes nicht spezifisch,

sie betrachten sie vielmehr als eine Reaktion der nervösen Elemente auf abnorme Stoffwechselprodukte, da sie die gleichen Veränderungen auch bei Nicht-Diabeticern beobachten konnten. Durch die Veränderungen im Globus pallidus soll aber eine Hyperglykaemie ausgelöst werden können. In sämtlichen Fällen konnten sie auch eine Mitbeteiligung der Langerhans'schen Inseln des Pankreas beobachten, aber diese Degenerationerscheinungen nahmen sie erst als secundär bedingt an. Die genaue mikroskopische Untersuchung ergab, daß die Veränderungen im Globus pallidus, die besonders gut in Markscheiden und Fettpräparaten zu erkennen waren in einer starken Einschmelzung der Markscheiden bestanden, die den äußeren Bereich dieses Gebietes besonders bevorzugten. Weiterhin konnten sie eigenartige lipoide Abbauprodukte feststellen, die aber in den Präparaten nicht als typische Fettkörnchenkugeln zu sehen waren, sondern die vielmehr ein blasig-scholliges Aussehen hatten. Auf Grund ihrer Präparate mußten sie diese Produkte innerhalb der plasmatischen Struktur annehmen. Wie ich schon oben anführte, konnten sie in zwei Fällen auch Veränderungen in dorsalen Vaguskern erkennen. Diese bestanden auch hier zum größten Teil aus Ganglienzellverarmung und reaktiver Gliazunahme. In allen Gebieten, in denen der Ausfall von Ganglienzellen durch Wucherung von Gliagewebe ausgefüllt war, waren diese Reparationsvorgänge dadurch leichter zu erkennen, daß in den Glianarben ein grünlich-schwärzliches Pigment in großen Massen abgelagert war.

Schon die Arbeiten von v. Mehring und Minkowski wiesen beim Diabetes mellitus auf eine reine innersekretorische Funktionsstörung des Pankreas hin. Kurze Zeit nach der Aufstellung der Dresel'schen Theorie gelang es dann den beiden Forschern Banting und Best im Jahre 1922 das wirksame Hormon aus den Langerhans'schen Inseln zu isolieren. Trotz dieses neuen Beweises des innersekretorisch bedingten Diabetes ließen doch noch eine Anzahl von Autoren die cerebrale Genese des Diabetes bis in die jüngste Zeit weiterleben. Meist griffen sie dabei auf die Theorie von Dresel zurück, um für die im Gehirn gefundenen Veränderungen eine Erklärung zu finden. Andere wenige Autoren dagegen verlegen das Zuckerzentrum in irgend ein anderes Gebiet des Zentralnervensystems. Auffallend ist dabei aber, daß bei allen Veröffentlichungen das Zuckerzentrum fast ausschließlich in das Stammgangliengebiet verlegt wird. Einige Autoren versuchen auch eine einheitliche cerebrale Genese des Diabetes mellitus und des Diabetes insipidus anzunehmen, was ja auch schon früher, als man noch keine Ahnung von der innersekretorischen Aetiologie des Diabetes mellitus hatte von verschiedenen Autoren angenommen wurde. Freund berichtet z. B. 1922, daß er die gemeinsame Ursache in einer zentralen

Läsion sympathischer Bahnen annehme, denn er glaubt die Veränderungen degenerativer Art, die er im Boden des III. Ventrikels und im Hypothalamus fand als gemeinsames Zentrum für diese beiden Erkrankungen annehmen zu können. Da man durch die Sektionsbefunde des Gehirns keine genaue Lokalisation eines cerebralen Zentrums feststellen konnte, denn die Befunde waren zum Teil so sehr voneinander abweichend, versuchten einige Forscher durch Tierexperimente etwas mehr Licht in die centrale Regulation des Diabetes zu bringen. Sie kamen aber dabei auf ungefähr die gleichen pathologisch-anatomischen Befunde, auf welche im Jahre 1921 Lewy und Dresel ihre Theorie aufbauten. Meist setzten sie mittels Fremdkörper bei Kaninchen oder Hunden Verletzungen, die das Tuber cinereum oder Gebiete des Hypothalamus betrafen. Sie nahmen dann bei den mit einer Glykosurie einhergehenden Fällen die gefundenen cerebralen Veränderungen als den Beweis dafür an, daß der Zuckerstoffwechsel unbedingt eine cerebrale Regulation erfahren müsse. Solche Versuche stellten z. B. Camus, Gourney und Le Grand an. Dabei gelang es ihnen zwar bei einem Teil der Tiere eine mehrwöchentlich andauernde Glykosurie zu erzeugen, aber über die Hälfte der Tiere reagierten auf diese Reize nicht mit einer vorübergehenden Störung des Zuckerstoffwechsels. Obwohl die Glykosurie bei Diabetes nur das leichtest nachweisbare Symptom darstellt und bei der echten Zuckerharnruhr tiefgreifendere Veränderungen des gesamten Stoffwechsels eine große Rolle spielen, so übertrugen sie doch die Veränderungen, die sie im Gehirn feststellen konnten auf die Regulation des gesamten Komplexes, wie ihn der Diabetes darstellt selbst. Eng anlehnend an die Dresel'sche Theorie verlegten sie das Glykosuriezentrum in den Nucleus paraventricularis, während sie den Sitz des Polyuriezentrums in den Tuberkern selbst lokalisierten. Sie fanden nämlich bei genauer Untersuchung, daß bei den mit Glykosurie reagierenden Tieren im Tuber, in den sie ja die Läsion gesetzt hatten, sowie im Nucleus paraventricularis und in der Hypophysengegend Veränderungen entzündlich-reaktiver Art nachzuweisen waren, während bei allen Tieren, die keinen Zucker im Urin ausscheiden solche Veränderungen in den oben erwähnten Kernen mit Ausnahme des Tuberkernes, an dem selbstverständlich die Veränderungen, bedingt durch die mechanischen Läsionen nachzuweisen waren nicht beobachtet werden konnten. Diesen negativen Ausfall ihrer Untersuchungen betrachteten sie als Beweis für die Richtigkeit der zentralen Regulation des Zuckerstoffwechsels.

Es ist leicht verständlich, daß die Dresel'sche Theorie viel Anhänger an sich zog, aber schon wenige Jahre später war der Forscherkreis, der diese Theorie aufrechtzuerhalten suchte schon

wesentlich zusammengeschrumpft. Einige Autoren halten aber noch an der cerebralen Genese des Diabetes fest und bis in die jüngste Zeit kann man hier und da noch Veröffentlichungen finden, in welchen die Forscher der cerebralen Genese des Diabetes die Stange halten. (Paulian, Marinesco Byrom, Russell u. a.). Entweder nehmen sie dann an, daß die gefundenen Degenerationen im Gehirn direkt im eigentlichen Zuckerzentrum lokalisiert seien oder sie glauben, daß durch Druck, sei es durch einen Tumor oder eine Cyste auf das Zuckerzentrum ein Diabetes entstehen könnte. Was die genauen pathologisch-anatomischen Befunde betrifft, so fällt auf den ersten Blick auf, daß eine weitgehende Uebereinstimmung mit den Befunden festzustellen ist, die gemäß neueren Untersuchungen als Folge des Diabetes angesehen werden. Nur um die genaue Uebereinstimmung dieser als primär angesehenen Befunde mit den secundären Veränderungen, die erst nach einem kürzer oder länger bestehenden Diabetes aufzutreten pflegen darzulegen, will ich hier einen Sektionsbefund eines Falles von Paulian und Marinesco anführen. Sie geben einen genauen Sektionsbericht über eine 53 jährige Patientin, bei der neben Diabetes noch geringe Zeichen von Akromegalie nachzuweisen waren. Besonders der Tuberkern wies angeblich starke degenerative Veränderungen auf. Diese bestanden darin, daß die Kerne der meisten Ganglienzellen an die Peripherie gerückt waren. Daneben konnten sie noch starke Zerfallserscheinungen an den Kernen selbst wahrnehmen. Das gleiche Bild, allerdings in einem weit geringeren Ausmaß bot sich den Forschern bei der Untersuchung des Nucleus paraventricularis dar. In diesem Kern fand sich aber noch eine andere Art von Degenerationsveränderungen, denn die Ganglienzellen zeigten hier nicht, wie gewöhnlich Zellschrumpfung und vollständige Atrophie, sondern in diesem Gebiet hatten sie eine aufgetriebene und gedunsene Gestalt und an den Kernen konnten ebenfalls die schon oben angeführten Zerfallserscheinungen wahrgenommen werden. Die in den innersekretorischen Abschnitten des Pankreas gefundenen Veränderungen, betrachten sie ebenso wie Dresel, Lewy und Brugsch erst als secundär entstanden. 1932 also noch vor wenigen Jahren, nahm Casanegra bei einem Fall einen cerebral bedingten Diabetes an. Zwar liegt kein Sektionsbefund vor, aber auf Grund der klinischen Symptome und des ganzen Verlaufes des Diabetes nimmt er eine cerebrale Schädigung an. Er glaubt, daß ein Meningealhämatom durch Druck auf das Zuckerzentrum einen Diabetes bedingt habe. Ein echter Diabetes ist deshalb anzunehmen, da neben positivem Zuckernachweis noch positiver Nachweis von Aceton im Urin gefunden wurde. Aber ohne jede Therapie verschwanden die Symptome des Diabetes wieder und Casanegra nimmt an, daß nach

Resorption des Hämatoms der Diabetes zum Verschwinden kam. Aehnlich veröffentlicht 1934 Haug einen Diabetes mellitus, der bei einem Stirnhirngliom, das bis in die Gegend des Stammganglien-gebiets reichte, entstanden sein soll. Der Tumor betraf die frontalen Abschnitte des Hypothalamus (Nucleus supraopticus) und die Gegend der vorderen Partie des Nucleus paraventricularis. Der Verfasser ist der Ansicht, daß es sich um einen centralnervös bedingten Diabetes handelt, da der linksseitige Tumor bis in die unmittelbare Nähe der hypothalamischen Stoffwechselcentren gewachsen ist.

Durch eine Anzahl von Versuchen konnten schon früher der ungefähre Verlauf derjenigen Bahnen festgestellt werden, auf denen die durch den Claude Bernard'schen Zuckerstich bedingten Reize zur Peripherie gelangen. Es konnte festgestellt werden, daß diese Bahnen durch die vorderen Wurzeln des Cervicalmarkes über den Grenzstrang zum Splanchnicus verlaufen. (Cl. Bernard, Eckhardt, Wertheimer und Battez, Schlagintweit, Pflüger u. a.) Schon Claude Bernard konnte bei Durchschneidung des Cervicalmarkes ein Ausbleiben der Wirkung auf den Zuckerstich beobachten. Shinosaki nimmt nun weiter an, daß der afferente Schenkel der Zuckerregulation durch bestimmte Gebiete des Kleinhirns verlaufe. Zu dieser Anschauung kam er durch den Sektionsbefund bei einem angeborenen Diabetes bei einem Säugling, der nach sieben Wochen zum Exitus führte. Die Sektion ergab im Kleinhirn starke Veränderungen, die auf eine schon länger zurückliegende Encephalitis hindeuteten. Diese entzündlichen Reaktionen durchsetzten ganze Abschnitte des Kleinhirns und waren in den einander zugekehrten Schichten der Rinde und des Markes, sowie in der Körnerschicht am stärksten ausgeprägt. Im mikroskropischen Bild bestanden sie in massenhaft neugebildeten Gefäßen und einer kaum merklichen Zunahme des Gliagewebes. Weiterhin stellte er zur Klärung dieser Frage einige Versuche bei Hunden an und konnte durch mechanische Läsionen, die die Bezirke der Uvula betrafen eine Hyperglykaemie erzeugen. Er nahm deshalb an, daß der afferente Schenkel der Zuckerregulation durch die Uvula des Kleinhirns verlaufe.

Es ist interessant in diesem Zusammenhang auf die Frage des Diabetes mellitus bei der Friedreich'schen Ataxie einzugehen. Diese Kombination, bei der sich der Diabetes allerdings oft erst nach Jahren entwickelt wurde aber schon des öfteren beschrieben. (Burr, Rossi, Best, Meltzer u. a.) 1932 konnte Schloß gleich zwei Fälle von Friedreich'scher Ataxie bringen, bei denen sich im Anschluß an das Auftreten des Friedreich sich ein Diabetes ausbildete. Dabei handelte es sich um zwei Geschwister, bei welchen sich allerdings erst nach fünf Jahren ein Diabetes hinzugesellte.

Der genaue Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen konnte noch nicht geklärt werden. Schloß nimmt aber an, daß die Rückenmarkserkrankung den Boden für den Diabetes mellitus bereitete.

Früher zur Zeit Claude Bernard's war man, wie ich schon einmal anführte von dem Zuckerstich und somit von der zentralen Regulation des Zuckerstoffwechsel so begeistert, daß jede Veränderung des Gehirns und des Rückenmarkes, die man bei Diabeticern bei der Sektion zufällig beobachten konnte, als eigentliche Ursache des Diabetes aufgefaßt wurde. Im Laufe der Zeit erkannten aber ein Großteil der Forscher, einige übten schon früher an der cerebralen Theorie große Kritik, daß bei Diabetes Störungen im Nervensystem auftreten können, die aber bestimmt nichts mit der eigentlichen Zuckerharnruhr zu tun hatten. Ich erinnere nur an die im peripheren Nerven auftretenden Veränderungen. Allerdings die in Medulla oblongata und im Gehirn lokalisierten Veränderungen wurden noch lange Zeit als sehr wesentlich für die Stoffwechselstörung hingestellt, denn der Claude Bernard'sche Zuckerstich war doch schon in die Gedankengänge so eingedrungen, daß er nicht so schnell wieder an Bedeutung verlor. Nach Jahren und Jahrzehnten erkannte man aber, daß die cerebrale Genese der Zuckerharnruhr nicht aufrechtzuerhalten sei und man ging dazu über die im Gehirn gefundenen Veränderungen als secundär entstanden aufzufassen, denn mit der Entdeckung des Pankreasdiabetes durch v. Mehring und Minkowski war die Pathogenese des Diabetes mellitus doch einigermaßen geklärt. Wenn auch die Dresel'sche Theorie vorübergehend neue Anhänger fand, so konnte sie doch schließlich die wenigsten überzeugen. Als Banting und Best nun auch noch das Insulin entdeckten, schwenkten die meisten Forscher von der cerebralen Genese ab. Daß beim Kohlehydrathaushalt allerdings eine centrale Steuerung mithereinspielt, ist eine hinlänglich bekannte Tatsache. Wir erinnern hier nur an die vorübergehende Glykosurie bei Schädeltraumen, an die Glykosurie bei Zwischenhirntumoren. Allerdings handelt es sich dabei nie um eine echte Stoffwechselstörung im Sinne eines Diabetes mellitus. Im übrigen wußte ja schon der alte Arzt, welche wichtigen Beziehungen zwischen Psyche und Pankreasfunktion bezw. Dysfunktion bestehen. Die Zunahme der Zuckerausscheidung beim echten Diabetes nach Aerger-Verdruß spricht eine allzu deutliche Sprache. Aber es ist entschieden zu weit gegangen, wollte man deshalb den Diabetes mellitus als primäre Gehirnerkrankung auffassen. Heute wissen wir, daß durch gewöhnliche Fesselung bei Tieren eine Glykourie entstehen kann, die wir uns auf dem Umweg über das vegetative Nervensystem (Adrenalinausschüttung) erklären.

Durch neuere Untersuchungen, die besonders von Hiller und Tannenbaum stammen, gelang es nachzuweisen, daß dem dorsalen Vaguskern (Nach Lewy und Dresel vegetativer Oblongatakern) keine spezifische Funktion als Zuckerzentrum zukommt. Diese Forscher setzten bei Kaninchen Verletzungen im Boden des IV. Ventikels und verfolgten die Blutzuckerkurve über Stunden hinaus. Um zu einwandfreien Ergebnissen zu kommen, versuchten sie sämtliche Fehlerquellen, die zu einer Hyperglykaemie führen können auszuschalten. Es zeigte sich nämlich, daß schon eine gewöhnliche Aethernarkose eine Erhöhung des Blutzuckers zur Folge hat. Sie nahmen deshalb als Narkoticum Urethan. Auch konnten sie beobachten, daß eine stärkere Kopfbeugung, wie sie zur Ausführung des Zuckerstiches nötig ist einen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel hat. Sie operierten deshalb zweizeitig, sodaß zwischen der vorbereitenden Operation und dem eigentlichen Zuckerstich mindestens 12 Stunden lagen. Sie setzten aber nicht nur Verletzungen im dorsalen Vaguskern, sondern auch in das Gebiet des Vestibulariskerns und im Kleinhirn. Dabei stellte sich heraus, daß Verletzungen in dem von Claude Bernard und später von Dresel, Lewy u. a. angenommenen Zuckerzentrum keine größere Wirkung auf den Blutzuckerspiegel haben, als irgend ein anderes Gebiet des Centralnervensystems, dessen Verletzung jeweils eine mäßige Steigerung des Blutzuckers zur Folge hat. Reizungen, die den Deiter'schen und Bechterew'schen Kern, sowie das Kleinhirn und das Labyrinth betrafen, führten sogar zu einem höheren Anstieg des Blutzuckerwertes. Bei drei Kaninchen extirpierten sie auf der einen Seite auch den Sympathicus, sie konnten aber dadurch keine Veränderungen an den Zellen des dorsalen Vaguskerns feststellen. Dagegen zeigten die Zellen dieses Kernes nach Vagotonie eine mehr oder minder ausgeprägte Reizung. Weder nach Durchschneidung des Vagus, noch nach Halbdurchtrennung der Medulla oblongata oberhalb des Vaguskerns fanden sich secundäre Veränderungen im Zwischenhirn. Diese Untersuchungen sprechen dafür, daß der dorsale Vaguskern kein medulläres Zuckerzentrum darstellt. Es zeigt sich vielmehr eindeutig, daß bei der Piqûre offenbar afferente sensible bezw. sensorische Bahnen gereizt werden, von denen die vestibularen nur eine Gruppe darstellen. Durch diese Versuche ist sicher bewiesen, daß in der Medulla oblongata kein Zuckerzentrum vorhanden ist. Man muß vielmehr die Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels Peripherie und Medulla oblongata so erklären, daß dabei Reize der verschiedensten afferenten Bahnen, sicher der Schmerz und der vestibulären Bahn zu Reizen des vegetativen Höhlengraus, besonders des III. Ventrikels führen und so auf den Stoffwechsel einwirken. Nach Hiller ist für die vegetativen Zentralgebiete im

Höhlengrau des III. Ventrikels das ganze übrige Zentralnervensystem „Peripherie", also die Hirnrinde, die peripheren Nerven und auf Grund ihrer neuen Untersuchungen auch die Medulla oblongata.

Wenn ich jetzt auf die Veränderungen eingehe, die nach einem länger oder kürzer bestehenden Diabetes im Zentralnervensystem zu finden sind, so kann dabei auf die Veröffentlichungen der ersten Jahre nach dem Claude Bernard'schen Zuckerstich verzichtet werden, denn diese Untersuchungen wurden zu einer Zeit durchgeführt, wo unsere Kenntnisse über die mikroskopische Anatomie und Histopathologie noch sehr dürftig waren; auch war die damalige histologische Technik noch zu wenig entwickelt. Bei der Frage nach secundären Veränderungen beim Diabetes hat für uns vor allen Dingen die auslösende Noxe, d. h. das Agens, auf Grund dessen solche Veränderungen im Gehirn und Rückenmark entstehen können das allergrößte Interesse. Obwohl auch hier die verschiedensten Theorien und Hypothesen aufgestellt worden sind, gehen die Meinungen der verschiedensten Forscher in dieser Beziehung noch sehr weit auseinander. Während von verschiedenen Autoren die mit Diabetes oft kombinierte Arteriosclerose, besonders bei Retinaveränderungen im Auge, angeschuldigt wird (Wagner, Kraus u. a.) und diese Autoren von dem Standpunkt ausgehen, daß die nervösen Elemente des Gehirns als die empfindlichsten Einheiten auf die kleinsten Ernährungsstörungen schon mit ausgedehnten degenerativen Veränderungen reagieren, glauben andere Autoren in der Störung des Säure-Basengleichgewichts, wie z. B. Hyperglykaemie, Acetonaemie und Acetessigsäure im Blut die eigentliche Ursache gefunden zu haben. Sie gehen ebenfalls von der Anschauung aus, daß das Centralnervensystem auf solch eine Ionenverschiebung am stärksten und vor allen Dingen am frühesten reagiert. (De Crinis, Nicolesco, Raileano, West, Parker u. a.) Einige wenige Autoren nehmen auch an, daß die zum erstenmal von Balo aufgestellte Theorie, daß vom dysfunktionierenden Pankreas lipolytische Fermente gebildet werden, die das aus Lipoiden aufgebaute Zentralnervensystem am leichtesten angreifen für die cerebralen Veränderungen anzuwenden sei. (Czoniczer, Slotver u. a.) Aus den vielen aufgestellten Theorien sehen wir, daß bis jetzt noch keine einheitliche Noxe für die cerebralen Defekte gefunden werden konnte. Mit Wahrscheinlichkeit aber liegen den Veränderungen nicht eine, sondern mehrere Ursachen zu Grunde, die uns aber nur zum Teil bekannt sind.

Wenn ich die Veränderungen des peripheren Nervensystems und des Rückenmarkes an erster Stelle erwähne, so gehe ich damit den Weg, den die meisten Autoren schon vorher gegangen sind. Aufmerksamgemacht durch die klinischen Beobachtungen einer Neu-

ritis oder Pseudotabes, hat man sich zuerst am intensivsten mit der Pathologie des peripheren Nerven beschäftigt. Erst viel später konnten die Veränderungen des Rückenmarkes und des Gehirns histologisch definiert werden. Es stellte sich zunächst heraus, daß die pathologischen Veränderungen am peripheren Nerven nichts mit einer eigentlichen Neuritis im Sinne einer Entzündung zu tun hatten, sondern die Untersuchungen ergaben, daß fast ausschließlich degenerative Processe, bei welchen der ganze Nerv zerfällt und zwar sowohl die Axenzylinder, als auch die Markscheiden, beobachtet werden konnten. In ausgeprägten Fällen konnte eine vollkommene Atrophie wahrgenommen werden. Die Degeneration ist zum Teil aufsteigend, d. h. für die sensiblen Anteile und so kommt es, daß nicht nur an den Intervertebralganglien, sondern an den Vorderhornzellen im Sinne der primären Reizung Veränderungen gefunden werden. Schon 1880 konnte Pryce die degenerativen Processe im gesamten peripheren Neuron nachweisen. Er konnte damals diese degenerative „Neuritis" an verschiedenen Nervenstämmen der unteren Extremität beobachten. Außerdem waren die großen Ganglienzellen der Vorderhörner angeblich vollständig atrophiert. Neuere Untersuchungen ergaben ungefähr das gleiche Bild. (Woltmann, Russell, Wilder, Zagorowsky u. a.) Oft wurden bei den unter dem Bild der Pseudtabes komplizierten Diabetesfällen keine anderen pathologischen Veränderungen gefunden. (Pryce) In den meisten Fällen aber handelt es sich um Veränderungen im Rückenmark selbst und zwar konnte man eine Mitbeteiligung einzelner Rückenmarksbahnen, am häufigsten der Hinterstränge feststellen. Wenn auch schon früher Findlay bei dem Bild der Pseudotabes eine solche Mitbeteiligung fand und die dabei auftretenden Veränderungen als „Sclerosierung" schilderte, so war es doch erst neueren Forschungen vorbehalten die genauen degenerativen Herde in diesen Strängen zu finden und zwar handelt es sich dabei histopathologisch um den gleichen Proceß, als bei der funiculären Spinalerkrankung bei der perniciösen Anaemie. Hier muß allerdings betont werden, daß der funiculäre Prozeß ganz allgemein bei allen möglichen sogenannten Zehrkrankheiten auftreten kann, also nicht unbedingt abhängig ist von der perniciösen Anaemie. Gelegentlich kann natürlich bei einem Diabetes auch eine perniciöse Anaemie als zufällige Komplikation hinzutreten. Es sind aber schon einige wenige Fälle von Pseudotabes bei Diabetes, also ohne perniciöse Anaemie beschrieben worden (Sandmeyer, Leichentritt, Leyden Williamson u. a.) Bis 1907 konnte aber Schweiger nur 8 Fälle von sogenannter Pseudotabes bei Diabetes in der Literatur veröffentlicht finden, bei welchen die histologische Untersuchung verschiedenartige Degenerationen innerhalb der Strang-

systeme des Rückenmarkes ergab. Wir sehen also, daß der funiculäre Proceß auch unabhängig von einer perniciösen Anaemie vorkommen kann, es fragt sich dann nur, ob die eigentliche Grundkrankheit, nämlich der Diabetes in tatsächlichem Zusammenhang mit der funiculären Myelitis steht, oder ob es sich dabei nicht auch nur um eine zufällige Komplikation handelt. Für die letzte Annahme spricht die Tatsache, daß man bei der Verbreitung des Diabetes die Pseudtabes auf dem Boden einer funiculären Spinalerkrankung so selten zu sehen bekommt. Eben weil wir die funiculäre Spinalerkrankung aber als Erkrankung sui generis auftreten sehen, erscheint als Nächstliegendes die ursächliche Rolle des Diabetes weniger stark zu betonen. Den Schilderungen des histologischen Bildes lege ich die Veröffentlichungen von Czoniczer zu Grunde, der im Jahre 1928 einen ausgeprägten Fall von funiculärer Myelitis veröffentlichen konnte.

Es handelt sich um einen 64jährigen Diabeticer. Die ausgeschiedene Zuckermenge betrug pro Tag ungefähr 212 g; Aceton und Acetessigsäure konnten nicht nachgewiesen werden. Die Pupillen reagierten beiderseits. Die Muskulatur der unteren Extremität war hypotonisch und auffallend schlaff; Atrophie der Muskulatur konnte nicht festgestellt werden, dagegen war die Muskelkraft sehr stark herabgesetzt. Die Patellarsehnenreflexe waren beiderseits gesteigert, ebenso konnte eine Steigerung des Achillensehnenreflexes nachgewiesen werden. Rechts zeigte sich dabei auch ein Fußklonus; auf der gleichen Seite war der Babinski positiv. Die Bauchdecken- und Kremasterreflexe fehlten. Der Gang war paretisch-ataktisch. Dazu gesellten sich noch Sensibilitätsstörungen in Höhe des IV. und V. Lumbal- sowie des I. bis V. Sacralsegmentes. Die Temperaturempfindung war jedoch erhalten. Die Sektion ergab am Pankreas cystische Veränderungen, die aber im Rahmen dieser Arbeit weniger interessieren. Hier haben vor allen Dingen die Veränderungen des Rückenmarkes das allergrößte Interesse. Dabei zeigte sich schon makroskopisch, daß die Vorderteile der Hinterstränge beiderseits grau also degeneriert waren. Die erkrankten Bezirke konnten aber mit unbewaffnetem Auge nicht deutlich von den gesunden Regionen getrennt werden. Im Dorsalmark waren in den Hintersträngen stecknadelkopfgroße graue Flecke zu sehen, die sich aber von ihrer Umgebung nur undeutlich abhoben. Mikroskopisch konnten die schon mit blosem Auge sichtbaren Veränderungen als Degenerationen nachgewiesen werden, die besonders stark im Cervicalmark ausgebildet waren. In diesen Regionen fiel daher auch die Markscheidenfärbung negativ aus. Nur an einigen Stellen der hinteren sensiblen Bahnen konnte noch ein andeutungsweises Vorhandensein von Markscheiden gefunden werden. Dieser

Markscheidenverlust erstreckte sich in einigen Gebieten bis zum hinteren Septum. Dort konnten auch größere Ablagerungen von kleinen Fetttröpfchen beobachtet werden. Auffallend war im ganzen Rückenmark die große Anzahl von Corpora amylacea. Unmittelbar vor dem linken Vorderhorn befand sich in der Gegend der Pyramidenbahn ein etwa mohngroßer Herd, in dem Czoniczer ebenfalls Verarmung an Markscheiden feststellen konnte. In allen Gebieten, in denen die Markscheiden fehlten, zeigte sich nur andeutungsweise eine reaktive Gliawucherung. Im rechten Hinterstrang konnte er die gleichen Veränderungen, aber in einem weit weniger ausgeprägtem Ausmaß beobachten. Dort waren zwar die Ganglienzellen noch erhalten, sie zeigten aber schon insofern degenerative Veränderungen, daß sich in ihnen sich mit Sudan III färbende Körnchen abgelagert hatten. Die eigentliche Tigroidsubstanz war jedoch noch erhalten. In Höhe des VIII. Cervicalsegmentes konnte er ein vollständiges Fehlen der Leitungsbahnen, also sowohl der Axenzylinder als auch der Markscheiden mittels der Giemsafärbung nachweisen. Das Rückenmark hatte daher in diesem Bezirk einen porös-spongiösen Aufbau. Dort konnte er auch an einigen Stellen ein Uebergreifen der Degenerationsvorgänge auf die graue Substanz beobachten. Aber auch dort fehlte fast vollständig die reaktive Gliazunahme. Die gleichen Veränderungen waren im geringen Ausmaß im Dorsal- und Lumbal-Mark festzustellen. Wenn ich noch einmal kurz zusammenfasse, so konnte Czoniczer in diesem Fall degenerative Veränderungen in den Hintersträngen, die besonders im Cervicalmark stark ausgeprägt waren, feststellen, die an einigen Stellen auf die Pyramidenbahnen übergriffen. Auffallend war bei allen Veränderungen die geringe reaktive Gliazunahme. Interessant in diesem Zusammenhang ist auch eine Veröffentlichung von Minkowski, der die bei einer Diabeticerin bestehende amyotrophische Lateralsclerose zu einem gewissen Teil (33%) auf den schon einige Jahre bestehenden Diabetes bezog.

Die im Gehirn und besonders im Stammgangliengebiet gefundenen Veränderungen beim Diabetes habe ich schon zum größten Teil angeführt. Ich will aber hier noch einige Veröffentlichungen bringen, bei welchen die Forscher die cerebralen Veränderungen als Folge eines länger bestehenden Diabetes auffassen. Schon zur Zeit Claude Bernard's kann man einige Veröffentlichungen finden, die von einer Encephalomalacie bezw. Apoplexia sanguinea cerebri nach Diabetes berichten. Allerdings die klinischen Störungen in einigen Hirnnervengebieten besonders im Facialis, im Abducens und im III. Ast des Trigeminus, die des öfteren bei Diabetes aufzutreten pflegen, wurden verhältnismäßig schon frühzeitig als central bedingt erkannt. (Gräfe, Delard, Revel, Spaar u.a.) Urchia und

Nitescu als scharfe Gegner der Dresel'schen Theorie konnten auch durch Versuche nachweisen, daß Veränderungen degenerativer Art im Nucleus paraventricularis als Folge der Stoffwechselstörung, wie sie der Diabetes darstellt auftreten können. Die beiden Forscher stellten zu diesem Zweck Versuche bei Hunden an. Sie machten die Tiere durch Pankreasextirpation diabetisch. Dem einen Tier gaben sie aber soviel Insulin, daß die Blutzuckerwerte andauernd unter der Norm blieben. Der Blutzuckerspiegel schwankte bei diesem Tier um 0,029 g%. Die Sektion ergab dann leicht nachweisbare Veränderungen im Nucleus paraventricularis. Bei dem Tier mit unterwertigen Zuckerspiegel konnten dazu noch an allen Kernen der Subcortica die gleichen Veränderungen festgestellt werden. Diese Kerne zeigten starke Degenerationserscheinungen in Form von Schrumpfungsvorgängen und Vakuolenbildung der Ganglienzellen. An einigen Stellen hatten auch die Kerne eine verunstaltete Form. Daneben trat wie bei jedem Ausfall von Ganglienzellen eine stärkere Gliawucherung auf.

Aehnliche degenerative Veränderungen nach Diabetes fanden Nicolesco und Raileano im Globus pallidus und dorsalen Vaguskern, ferner in der Substantia reticularis, im Bulbus ponto-pedunc-ularis, im Nucleus ruber und im centralen Höhlengrau um den Aquaeductus Sylvii. Daneben sahen sie noch disseminierte Blutergüsse im Tuber cinereum und in der Infundibulargegend. Slotver konnte bei Diabetes auch eine starke Gliazunahme im Tuber cinereum, im Gebiet des Trigonum habenulae und um den Aquaeductus Sylvii beobachten. Daneben fand er noch kleine Blutergüsse, perivasculäre Oedeme und Extravasate im Nucleus paraventricularis, Nucleus supraopticus und in der Substantia grisea centralis. In einem zweiten Fall konnte er besonders eine starke Gliawucherung im Thalamus opticus, Globus pallidus und Corpus striatum nachweisen. Geringere Gliawucherungen waren in diesem Fall auch im Bereich der inneren Kapsel festzustellen. Ossenkopp konnte ähnliche Herde beobachten. Teils waren sie degenerativer Art, mit Zerfallserscheinungen an den Ganglienzellen und folgender Gliawucherung, teils hatten sie aber auch entzündlichen Character mit perivasculären Infiltrationen. Solche Herde waren besonders im Thalamus opticus zu finden. Die gleichen Herde konnte er aber auch in einigen Abschnitten des Temporallappens, die an gewissen Bezirken von der Rinde auf die Marksubstanz übergegriffen hatten, sowie im Nucleus amygdalae nachweisen. Der Nucleus amygdalae glich einem ausgedehnten entzündlichen Herd. Auch Terzani, Crissitiello, Messer u. a. konnten Fälle von Diabetes veröffentlichen, bei denen das klinische Bild auf eine Störung des extrapyramidalen Systems hinwies. Nach regelrechter Diabetestherapie konnten aber

meistens sämtliche Erscheinungen zum Verschwinden gebracht werden.

Der Vollständigkeit halber, will ich nun noch die Veränderungen schildern, die Schleußing u. Schumacher bei einem sehr schwer verlaufenden Diabetes beobachten konnten, obwohl in diesem Fall die Autoren sich den Zusammenhang von Diabetes und Zcerebralen Veränderungen nicht recht erklären konnten. Es handelte sich um ein elfjähriges Mädchen, das im komatösen Zustand, mit tiefer Bewußtlosigkeit, tonisch-klonischen Krämpfen und stereotypisch ausfahrenden Bewegungen in die Klinik eingeliefert wurde und nach zehn Wochen starb. Anfangs war der Blutzucker erhöht, aber nach 6 Wochen ging er zur Norm zurück. Darauf war nach drei Tagen auch Zucker und Acetonnachweis im Urin negativ. Die Sektion ergab folgendes Bild. Sämtliche Hirnwindungen waren stark verschmälert, die gesamte Hirnrinde zeigte schmutzig-graue Verfärbung. Die Konsistenz des gesamten Organs war stark herabgesetzt. Am schwersten waren Parietallappen und Amonshornformationen betroffen. Von den centralen Kernen war nur der Nucleus caudatus befallen. Mikroskopisch zeigten sich degenerative Veränderungen, die in veränderter Färbbarkeit, Quellung und Verfettung bestanden. In schwer geschädigten Bezirken konnte er vollkommenen Zerfall der Ganglienzellen beobachten. Daneben waren noch Schädigungen des Gefäßbindegewebsapparates nämlich Bindegewebszellwucherungen und Gefäßinfiltrationen nachweisbar. Einen ähnlichen Befund konnte De Crinis erheben. Auch er konnte starke Degenerationserscheinungen, wie Verunstaltung der Kernstruktur und der Tigroidsubstanz an den Ganglienzellen verschiedener Bezirke der Gehirnoberfläche, also der Hirnrinde beobachten. Die größeren Defecte waren auch hier durch Glianarben ausgefüllt. Der Verfasser sieht in diesen Veränderungen eine große Aehnlichkeit mit den Befunden, die bei Eklampsie und Epilepsie erhoben werden können. Zweifellos handelt es sich dabei aber um eine Insulinvergiftung, wie sie in ähnlicher Weise Bodechtel schon beschrieben hatte.

Bekannt ist auch der Zusammenhang des Diabetes bezw. des Zuckerstoffwechsels mit dem vegetativen Nervensystem. Es gilt heute als allgemeine Regel, daß der Sympathicus den Zuckerstoffwechsel steigert, während der Parasympathicus die entgegengesetzte Wirkung hat. Es konnte auch nachgewiesen werden, daß Reizung sympathischer Fasern Glykosurie bewirkt. (Cushing, Allers u. a.) Mogilnitzky berichtet in einer Abhandlung über die Beziehungen des vegetativen Nervensystems bei Erkrankung der innersekretorischen Drüsen über folgende pathologisch- anatomische Befunde. Es zeigte sich vollkommene Atrophie der sympathischen Halsganglien und

des Plexus solaris. Daneben konnte er die gleichen Befunde an den vegetativen Kernen des Gehirns erheben.

Im allgemeinen werden im gesunden Organismus die durch die Nahrung aufgenommenen Kohlehydrate zum größten Teil in Form von Glykogen in der Leber und zum Teil auch in der Muskulatur gespeichert. Untersuchungen des Centralnervensystems auf seinen Zuckergehalt ergaben nun, daß sowohl beim gesunden Organismus, als auch beim Diabeticer das Gehirn sehr gleichmäßige Zuckerwerte ergibt. (50—55 mg%) Aehnliche Untersuchungen wurden beim Centralnervensystem auch betreffs des Glykogengehaltes angestellt. Normalerweise soll das Gehirn vollkommen frei von Glykogen sein. Schon 1913 konnte Hoffmann bei Diabeticern an einigen Augennerven, wie Occulomotorius, Ciliarnerven, Nervus opticus in die Degeneration übergegangenen Bezirken im Axenzylinder und in den Markscheiden Glykogen nachweisen. Neubert gibt dann 1909 einen größeren Bericht über den Glykogengehalt des Gehirns beim Diabetes heraus. Dabei konnte er feststellen, daß sämtliche Gefäße des Gehirns von einem Glykogenmantel umgeben waren. In einzelnen Gefäßen des Rückenmarkes waren sogar die ganzen Lumen mit Glykogen angefüllt. In den Meningealräumen konnte er nie Glykogen nachweisen. Die dichteste Ansammlung von Glykogen fand er in der Substantia grisea centralis, und in der Formatio reticularis des Rückenmarkes. Im Gehirn waren Teile des Corpus striatum, besonders die Nervenzellschicht und im geringen Grad auch einige Teile der Hirnrinde betroffen. In den Spinalnerven konnte er in den Lücken der einzelnen Nervenzellen ebenfalls einige glykogenhaltige Stellen finden. Dabei war das Glykogen teils extra- teils intra-zellulär gelagert. Die neuesten Untersuchungen über den Glykogengehalt des Gehirns beim Diabetes stammen von Geipel. Er konnte beim Coma diabeticum ausgedehnte Regionen innerhalb des Gehirns mit Glykogenanhäufung finden. Es gelangten dabei Teile des Großhirns, wie Stirnhirn, Centralwindung, Hinterhauptslappen und Großhirnganglien, sowie die Medulla oblongata, das Kleinhirn und das Rückenmark zur Untersuchung. Im Großhirn war die Rinde sehr stark befallen, sie schien direkt mit Glykogenkörnchen bestäubt zu sein. Ebenso wie Neubert konnte er auch perivasculäre Anhäufungen von größeren Glykogenschollen im Gehirn und Rückenmark beobachten. Die weiße Substanz, die Großhirnganglien, das Ependym und der Plexus der Ventrikel waren meistens von Glykogen frei. Im Kleinhirn war die graue Substanz sehr stark befallen. Das Glykogen war hier in einzelnen Streifen abgelagert. Das gleiche Bild ergab die Untersuchung der Körnerschicht des Kleinhirns. In der Olive des verlängerten Markes war das Glykogen am deutlichsten nachzuweisen, dagegen zeigte im allge-

meinen die weiße Substanz des Rückenmarkes sehr unregelmäßigen Gehalt an Glykogen. So hatten z. B. die Pyramidenbahnen an einigen Stellen einen auffallend hohen Glykogengehalt, an anderen Stellen waren sie fast vollkommen frei. Die Vorderhörner des Rückenmarkes waren meist ebenfalls glykogenhaltig, aber in den Ganglienzellen selbst, konnte er nie Glykogen nachweisen. Aehnlich wie Neubert konnte er auch eine starke Glykogenanhäufung um den Centralkanal nachweisen; ferner waren sämtliche Hirnhäute sowohl des Groß- als auch des Kleinhirns sehr stark befallen. Die direkt unter der Pia mater liegenden Rindenschichten waren besonders glykogenreich.

Zum Schluß möchte ich noch auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen der nervösen Elemente des Auges eingehen. Bekanntlich stülpen sich bei der Entwicklung die beiden Augenblasen aus den Großhirnhemisphären aus, die sich im weiteren Entwicklungsgang zum Augenbecher und zum eigentlichen Auge umbilden. Entwicklungsgeschichtlich stellen daher die Retina und der Nervus opticus Teile des Gehirns dar. Verhältnismäßig häufig finden wir an den nervösen Elementen des Auges beim Diabetes Veränderungen degenerativer Art. Im Augenspiegel besitzen wir ein diagnostisches Hilfsmittel, das uns schon zu Lebzeiten gestattet irgendwelche Veränderungen am Augenhintergrund festzustellen. In Analogie zur Retinitis albuminurica kann man am Augenhintergrund des Diabeticers des öfteren Veränderungen feststellen, die ebenfalls zum großen Teil „gefäßbedingt" sind. Differentialdiagnostisch können beide „Retinitisarten" oft sehr schwer von einander getrennt werden, denn in beiden Fällen kann man gelblich-weiße Degenerationsherde besonders in der Maculagegend feststellen. Bei der diabetischen Retinitis soll aber eine Mitbeteiligung der Maculagegend in Form einer ödematösen Schwellung weniger ausgeprägt sein. Diese Eigentümlichkeit glaubt Rönne Henning auf irgend eine toxische Einwirkung zurückführen zu können, da er bei sämtliche beobachteten Retinitisfällen sehr hohe Blutzuckerwerte fand. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen ergaben, daß die kleinen Ganglienzellen der Retina bedeutend rascher und stärker der Degeneration verfallen, als die größeren. Nach Anschauungen der meisten Autoren spielen bei diesen Veränderungen Gefäßerkrankungen eine sehr große Rolle. Fast in sämtlichen Fällen von Retinitis diabetica konnte entweder eine Hypertonie, eine Nierenerkrankung oder auch eine Arteriosclerose daneben noch diagnostiziert werden. (Gray, Arruga, Shepardson, Garreton, Mori u. a.) Mori glaubt z. B., daß die Arteriosclerose der Augengefäße eine vermehrte Durchlässigkeit für abnorme Stoffwechselprodukte bedinge, die dann auf die nervösen Elemente der Retina toxisch wirken. Dadurch würde die

Degeneration der Ganglienzellen in der Maculagegend das Primäre sein. Strebel schlägt als neue klinische Bezeichnung für diese Veränderungen „Neurodystrophia papillomacularis" vor. Als erste subjektive Symptome einer beginnenden Retinitis werden oft central gelegene Scotome angegeben, die aber meist nur für Farben stärker ausgeprägt sind. (Shedardson, Manes, Melbran u.a.) Bei Diabetes wird auch häufig eine sog. Retrobulbärneuritis beschrieben. Histopathologisch handelt es sich um ähnliche Degenerationserscheinungen, wie im peripheren Nerven. Eigentliche Entzündungserscheinungen sind auch hier nie festzustellen. Solche Veränderungen beschrieben Parker, Lee Masten, Badot, Broustet u.a. Als Ursache wird von allen Autoren eine Toxicaemie angenommen, denn in allen Fällen konnten sie entweder eine stärkere Hyperglykaemie oder Acetonaemie feststellen. Häufig sind beide Veränderungen, also Retinitis diabetica und Retrobulbärneuritis kombiniert beobachtet worden. Verschiedene Autoren glauben daher, daß die Veränderungen an der Retina erst secundär nach einer Retrobulbärneuritis entstehen. Rönne Henning konnte auch bei Diabetes auf der ganzen Sehbahn, also im Nervus opticus, im Chiasma usw. bis zum Corpus geniculatum laterale obenerwähnte degenerative Veränderungen beobachten. Nach seinen Untersuchungen sollen Tractus, und Chiasma nervi optici stärker von den degenerativen Veränderungen betroffen sein, als der eigentliche Sehnerv. Einige statistische Aufstellungen geben Aufschluß über die Häufigkeit solcher Veränderungen am Auge. So konnte z.B. Badot unter 1000 Fällen 92 mal Retinitis und retrobulbäre Neuritis feststellen. Arruga bei 2000 Diabeticern 92 mal Retinitis, dagegen nur in 12 Fällen Retrobulbärneuritis. Wagner fand unter 300 Diabeticern 23 mal = 7,6% Retinitis diabetica, dagegen konnte Gallus in 18,4% diese Veränderung beobachten. Diese Augenveränderungen kann man deswegen nicht durch den Diabetes mellitus bedingt ansehen, da sämtliche Veränderungen an den nervösen Elementen durch Gefäßschäden ausgelöst werden.

Wenn ich jetzt noch einmal kurz zusammenfasse, so kann man heute sagen, daß die in früherer Zeit angenommene These von der cerebralen Entstehung der Zuckerharnruhr nicht mehr aufrechtzuerhalten ist. Daß der Zuckerstoffwechsel dagegen eine zentrale Regulation die durch das vegetative Nervensystem und durch den gesamten Komplex der inneren Sekretion gesteuert wird, erfährt, ist heute eine hinlänglich bekannte Tatsache. Die im Gehirn gefundenen Veränderungen müssen wir zum größten Teil auf Schäden bedingt durch den Diabetes mellitus, zurückführen, wenn auch in manchen Dingen der genaue Zusammenhang zwischen Veränderungen im Gehirn einerseits und dem Diabetes mellitus andrerseits bis jetzt noch nicht vollständig geklärt werden konnte.

Auch an dieser Stelle möchte ich Herrn Privat Dozent Dr. Bodechtel für das Ueberlassen der Arbeit und für die freundliche Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Literatur-Verzeichnis.

Abelsdorf: Sehnervenatrophie mit Arteriosclerose bei Diabetes mellitus (Arch. f. Augenheilk. Bd. 95 S. 143—149).

Arruga: Augenveränderungen bei Diabetes (Arch. oftalm. hisp. amer. 32 356—367 1932).

Badot: Der Zuckerstar Untersuchungen am Hornhautmikroskop (Zentr. Bl. d. Ophtalm. Bd. 31 S. 487).

Broustet u. Traissac: Les Complications nerveuses du diabète (Paris med 1932 II S. 19—28).

Bodechtel: Der hypoglykaemische Shock und seine Wirkung auf das Zentralnervensystem. (Deutsches Arch. f. Med. Bd. 175 S. 188).

Brugsch: (Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 21 1920).

Byrom u. Russell: Eine Ependymcyste des III. Ventrikels bei Diabetes mellitus. (Lanset 1932 II 178—182).

Camus, Gournay et le Grand: Lesions nerveuses et diabète sucré (Paris med Jg. 13 Nr. 40 S. 267—268 1923).

Casanegra: Extrainsulärer Diabetes infolge von Meningealblutung (Trab. clin. escudero 5 S. 736—739 1932).

De Crinis: Zur Neurohistopathologie der endogenen und exogenen Vergiftungen. (Monatsschr. f. Neur. u. Psych. Bd. 62 S. 307).

Crissitiello u. Messer: Neurologie phenomena in the course of the treatment of diabetes (New England J. Med. 205 S. 1246—1248 1931).

Croner: Ueber Beziehungen zwischen Diabetes mellitus und Tabes dorsalis. (Ztschr. f. klin. Med. Bd. 41 S. 50 1900).

Czoniczer: Fall von Myelitis funicularis bei Diabetes. (Orv. Hetil. 1928 S. 940—948).

Dresel u. Lewy: Berliner Klin. Wochenschr. 1921.

Freund: Untersuchungen von einem Fall von gleichzeitig bestehenden Diabetes mellitus und insipidus. (Klin. Wochenschr. Jg. 1 Nr. 36 S. 1780—1785 1922).

Garreton: Ueber diabetische Retinitis (Arch. oftalm. hisp. amer. S. 185—196 1932).

Geipel: Ueber Glykogenbefund bei Diabetes (Centr. Bl. d. Allg. Path. u. Path. Anat. Bd. 35 S. 182 1925).

Grafe: Ueber Netzhautveränderungen bei Diabetes (Klin. Wochenschr. Jg. 2. Nr. 26 S. 1216—1217 1923).

Gray: Das Verhalten des Auges bei Diabetes mellitus (Brit. J. Oftalm. 17 S. 577—620 1933).

Hartmann u. Schrottenbach: Die endogenen Vergiftungen des Nervensystems. (Lewandowsky Handbuch der Neurologie).

Haug: Cerebral bedingter Diabetes mellitus bei Stirnhirntumor. (Mschr. Psych. 88 S. 324—340 1934).

Hiller: Ueber die nervöse Regulation des Blutzuckers von der Medulla oblongata aus. (Ver. tisch Ges. inn. Med. S. 179—180 u. 183—187 1929).

Hiller u. Tannenbaum: Die nervöse Regulation des Zuckerstoffwechsels. (I. experimentelle Studien) (Arch. of Neur. 22 S. 901—918).

Hiller u. Tannenbaum: Existiert ein Zuckerzentrum in der Medulla oblongata (Z. Neurol. 95—145 1931).

Hiller u. Grinker: Die nervöse Regulation des Zuckerstoffwechsels (II exp. Studien) (Arch. of Neurol. 22. S. 919—925).

Hoffmann: Ueber die Erkrankung der Nerven des Auges bei Diabetes mellitus (Arch. f. Augenhk. Bd. 73 H. 4 S. 261 1913).

Kraus: Die Erkrankung des peripheren Neurons bei Diabetes mellitus (Arch. of Neur. u. Psych. Bd. 7 Nr. 2 S. 202—209).

Lee Masten u. König: Retrobulbärneuritis in diabetes. (Transact of the sect. onophtalm. of the amer. med. asoc. S. 43—54 1926).

Lewy u. Dresel: Die cerebralen Veränderungen beim Diabetes mellitus und die Pathophysiologie der Zuckerregulation. (Verh. der dtsch. Gesellsch. f. Inn. Med. S. 262 1921).

Manes u. Melbran: Retrobulbärneuritis infolge von Diabetes. (Arch. ophta Buenes Aires 7 S. 199—212 1932).

Marinesso u. Paulian: Klinisch anatomische Untersuchungen eines Falles von akromegalischen Diabetes mit Veränderungen am Tuber cinereum. (Bull. de l'acad. de Med. Nr. 23 1919).

De Massary u. Tockmann: Glykosurie bei Cerebrospinalmeningitis (Bull. de l'acade Med. Bd. 93 Nr. 6 S. 166—173).

Minkokski: Gutachten über einen Fall von amytrophischer Lateralsclerose nach Erkältungstrauma bei einem Diabeticer. (Nervenarzt 3 S. 538—545 1930).

Mogilnitzky: Zur Frage der pathologischen Veränderungen des vegetativen Nervensystems bei Erkrankung der innersekretorischen Drüsen. (Centr. Bl. d. allg. Path. u. path. Anat. Bd. 37 S. 475).

Mori: Pathologisch-anatomische Untersuchung der diabetischen Augen (Acta Soc. ophtalm. jap. 34 S. 240—252).

Neubert: Ueber Glykogenbefunde in der Hypophyse und im Centralnervensystem (Ziegler's Beitr. z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 45 H. 1 1909).

Nicolesco u. Raileano: Ueber die Läsionen des Centralnervensystems bei Diab. (Spitalul Jg. 45 Nr. 9 S. 299—302 1925).

Ossenkopp: Paralyseartige Meningoencephalitis mit Diabetes mellitus. (Z. Neur. 128 H. 1—4 S. 380 1930).

Parker: Augenerkrankungen bei Diabetes mellitus (Amer. journ. of ophtalm Bd. 8 Nr. 4 S. 284—287 1925).

Rönne Henning: Zur pathologischen Anatomie der diabetischen Intoxicationsembryopie. (Gräf. Arch. f. Opht. Bd. 85 H. 3 S. 489).

Rose: Multiple Sklerose und Diabetes mellitus (Ztschr. f. klin. Med. Bd. 55 S. 453 1905).
Schleußing u. Schumacher: Großhirnschädigung im Verlauf eines Diabetes mellitus. (Dtsch. Arch. klin. Med. 176 S. 45—51 1933).
Schloß: Friedreich'sche Krankheit und Diabetes mellitus (Dtsch. Z. Nhlk. 125 S. 201—207 1932).
Shepardson: Augenbefunde bei Diabetes (Calif. Med. 35 111—117).
Shinosaki: Die Bedeutung des Kleinhirnwurms für die Zuckerregution (Ztschr. f. ges. Neur. u. Psych. Bd. 106 H. 4/5 S. 483 1926).
Slotver: Veränderungen im Centralnervensystem bei Diabetes mellitus (Med. Mysl. 5 S. 25—36 1928).
Spaar: A case of diabetes mellitus with anarthria and sighs of irritation in the seventh nerv nucleus (J. trop. Med. 35 S. 137—138 1932).
Strebel: Ueber Formveränderungen der Centralscotome bei diabetischer Retrobulbärneuritis kurz vor dem Tode. (Schweiz. med. Wchschr. Jg. 51 Nr. 6 S. 123—128 1928).
Terzani: La syndrome convulsiva nel cors tella tossicosi diabetica (Riv. klin. med. 34 S. 317—334 1933).
Urchia u. Nitescu: Le role des noyaux du tuber ciner dans le diabete experim. (Bull. de l'acad. de med. Bd. 93 Nr. 7 S. 188 1925).
Wagner u. Wilder: Retinitis bei Diabetes mellitus. (Journ. of the amer. assoc. Bd. 76 Nr. 8 S. 515—617 1921).
West: Bemerkungen über Retinitis diabetica. (Lancet Bd. 6 S. 1034—1035 1914).
Wilder: Probleme des Zuckerstoffwechsels in der Neurologie und Psychiatrie. (Ztrbl. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 56).
Woltmann u. Wilder: Diabetes mellitus. Pathologische Veränderungen im Rückenmark u. peripheren Nerven. (Arch. int. med. 44 S. 576—603 1929).
Zagorowsky: Zur Frage von den gegenseitigen Beziehungen zwischen Nervensystem und Zuckerkrankheit. (Ztschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 15 H. 2 S. 167—221 1914).

Lebenslauf.

Ich, Konrad Kordowich wurde am 29. Juni 1911 zu Würzburg als Sohn des Universitätsverwaltungsinspektors Franz Kordowich und seiner Ehefrau Babette, geb. Lehrieder geboren. Nach vierjährigem Volksschulbesuch trat ich im Frühjahr 1921 in die Oberrealschule Erlangen über, wo ich am 10. April 1930 die Reifeprüfung bestand. Ich immatrikulierte mich an der Universität Erlangen und wandte mich dem Medizin- und Zahnmedizinstudium zu. Im Sommersemester 1932 bestand ich die ärztliche und zahnärztliche Vorprüfung mit Note II bezw. I. Auch meine klinischen Semester verbrachte ich ausschließlich in Erlangen und legte vom 3. September bis 25. Oktober 1935 die ärztliche Prüfung mit Note II ab.